

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

POUR LE

N°
241

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Charles NGUYEN-THIEN-TICH

né le 1er novembre 1926 à Chaudoc (Vietnam)

Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 1964

L'ANTIGÈNE-TEST

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE NOUVELLE METHODE

D'APPRECIATION BACTERIOLOGIQUE DU RISQUE EVOLUTIF

DES FOYERS NODULAIRES CASEEUX, LIMITES, CONSIDERES COMME

"NEGATIVES"

Président :

Monsieur Georges BROUET,

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Charles NGUYEN-THIEN-TICH

né le 1er novembre 1926 à Chaudoc (Vietnam)

Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 1964

L'ANTIGÈNE-TEST

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE NOUVELLE METHODE

D'APPRECIATION BACTERIOLOGIQUE DU RISQUE EVOLUTIF

DES FOYERS NODULAIRES CASEEUX, LIMITES, CONSIDERES COMME

"NEGATIVES"

Président : Monsieur Georges BROUET, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Étiologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— — — — —	DOGNON (A.)
— — — — —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— — — — —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
— — — — —	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	BOURLIÈRE (F.)
Physiologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)
Radiologie médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
— (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADEVAN (P.)
Sémiologie médicale		DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Sémiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		GOUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

MM.

Pathologie chirurgicale . . .

BARCAT (J.)
 BINET (J.-P.)
 BLONDEAU (Ph.)
 GERBONNET (G.)
 CHATELIN (C.-L.)
 DAUTRY (P.)
 DEMIRLEAU
 DUBOST (Cl.)
 FAUREL (J.)
 FLABEAU (F.)
 GALEY (J.-J.)
 GARBAY (M.)
 GARNIER (H.)
 GAUDART-D'ALLAINES
 (Cl. de)
 GERMAIN (A.)
 LATASTE (J.)
 LOYGUE (J.)
 MAILLARD (J.-N.)
 MERCADIER (M.)
 NATALI (J.)
 PELLERIN (D.)
 PERROTIN (J.)
 PREMONT (M.)
 ROBERT (H.)
 THOMERET (G.)
 VAYSSE (J.)

Pathologie exotique . . .

SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale

BERTHAUX (P.)
 COTTENOT (Fr.)
 LÆPER (J.) Pr. s. ch.
 MAURICE (J.)
 MIKOL (Cl.)
 PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale . . .

ACAR (J.)
 AUQUIER (L.)
 AUSSANNAIRE (M.)
 BEAUMONT (J.-L.)
 BERNIER (J.-J.)
 BOUVIER (J.)
 BOUVRAIN (Y.)
 BRISSAUD (H.)
 BROCARD (H.)
 BUGE (A.)
 CANIVET (J.)
 CARLOTTI (J.)
 CATINAT (J.)
 CHRÉTIEN (J.)
 CLOAREC (M.)
 COBLENTZ (B.)
 CONTAMIN (F.)
 COURY (C.)
 DEBRAY (J.)
 ÉTIENNE (J.-P.)
 FREZAL (J.)
 FRITEL (D.)
 FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
 GRIVAUX (M.)
 HAZARD (J.)
 HENNEQUET (A.)
 HIMBERT (J.)
 HOUSSET (E.)
 LAGRUE (G.)
 LESOBRE (R.)
 LEVEQUE (B.)
 MACREZ (C.)
 MOREAU (L.)
 NENNA (A.)
 NICK (J.)
 POULET (J.)
 ROYER (P.)
 TCHERDAKOFF (Ph.)
 THIBAUT (Ph.)
 TOURNEUR (R.)
 VILLIAUMEY (J.)
 WOLFROMM (R.)

MM.

Pédiatrie-Puériculture . . .

ALAGILLE (D.)
 ALISON (J.)
 CANLORBE (P.)
 GORIN (R.)
 LAFOURCADE (J.)
 LEPERCQ (G.)
 LESTRADET (H.)
 MALLET (R.)
 MANDE (K.)
 MINKOWSKY (A.)
 MOZZICONACCI (P.)
 POLONOVSKI (C.)
 REY (J.)
 RIBIERRE (M.)
 ROSSIER (A.)
 VIALATTE (J.)

Pharmacologie

BOISSIER (J.)
 LECHAT (P.)

Physiologie

BARRES (G.)
 DURAND (J.)
 GIRARD (Fr.) m. conf.
 HUGELIN (A.)
 LAURENT (D.)
 SCHERRER (J.)
 pr. s. ch.
 VASSEUR (B.)

Physique médicale

CHANTEUR (J.)
 COURSAGET (J.)
 GREMY (F.) m. conf.
 MILHAUD (G.)
 PAGÈS (J.-Cl.)
 PELLERIN (P.)
 ROUCAYROL (J.-C.)
 pr. s. ch.
 TUBIANA (M.) m. conf.

Pneumo phthisiologie

DEGROIX (G.)
 ISRAEL (L.)
 MEYER (A.)
 RENAULT (P.)
 SORS (Ch.)

Psychiatrie infantile

DENIKER (P.)
 DUCHE (D.)
 FLAVIGNY (H.)

Radiologie médicale

DUBOST (J.)
 LEFEBVRE (J.)
 MICHEL (J.-R.)

Rhumatologie

MASSIAS (P.)

Stomatologie

CAUHEPE (J.)
 CERNEA (P.)
 CHAPUT (M^{me} A.)
 m. c. agr.
 GREPY (Cl.)
 FLEURY (R.)
 GRELLET (M.)

Thérapeutique

CHASSAGNE (P.)
 FOUET (P.)
 LABET (R.)
 MARCHÉ (J.)

Urologie

AUVERT (J.)
 MOULONGUET (A.)
 QUENU (L.)

II. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	- CABROL (C.) - COUINAUD (C.) - GILLOT (C.) - HUREAU (J.)	Hydrologie	- BESANÇON (F.) - CORNET (A.)
Anatomie pathologique	- GAUTHIER-VILLARS (M^{lle} P.), pr. s. ch. - ABELANET (R.) - CHOMETTE (G.) - BOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. - NEZELOFF (Ch.) - ORCEL (L.) - PAILLAS (J.)	Hygiène	- BLANCHER (G.) - CORRE-HURST (M^{me} L.) - ROUSSEL (A.) - SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (M^{me}) - KERN (E.) - VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	- DUPONT (V.) - LISSAC (J.) - RAPIN (M.)
Bactériologie	- BARBIER (P.) pr. s. ch. - CHRISTOL (D.) - DAGUET (G.) - LE MINOR (L.) - TOURNIER (P.)	Maladies métaboliques	- ANTOINE (B.) - CROSNIER (J.) - RICHET (G.) - SEBAOUN (J.)
Biochimie médicale	- BAULIEU Et. m. conf. - BOURILLON (R.) - CARTIER (P.) pr. s. ch. - CORNILLOT (P.) - DREYFUS (J.-Cl.) - GONNARD (P.) - JEROME (H.) - KRUH (J.) - LEGRAND (J.-Cl.) - NORDMANN (J.)	Médecine légale	- BOURGUIGNON (A.) - FOURNIER (E.) - GUENIOT (M.) - HADENGUE (A.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Biologie médicale	- BENHAMOU (J.-P.) - BOIVIN (P.) - HARTMANN (L.) pr. s. ch.	Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)
Carcinologie	- BOIRON (M.) - DENOIX (P.) - MATHE (G.) - SELIGMANN (M.)	Neuro-Psychiatrie	- CAMBIER (J.) - CATHALA (H.) - ESCOUROLLE (R.) - GAUTIER (J.-Cl.) - LAPRESLE (J.) - LEREBOLLETT (J.) - PICHOT (P.) - TARDIEU (G.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)	Obstétrique	- GRANJON (A.) - HERVET (E.) - LE LORIER (G.) - LEVY (J.) - LEWIN (D.) - MUSSET (R.) - ROBEY (M.) - SENEZE (J.) - SUREAU (C.) - TCHOBROUTSKY (M^{me} C.) - THOYER-ROZAT (J.)
Dermato-Syphiligraphie	- CIVATTE (J.) - DUPERRAT (B.) - HEWITT (J.) - TOURAINÉ (R.)	Ophtalmologie	- AUVERT (M^{me} B.) - BRÉGEAT (P.) - DUBOIS (A.) - FONTAINE (M^{me} M.) - SARAUX (H.)
Electro-Radiologie	- HEITZ (F.) m. conf. - LEDOUX-LEBARD (G.)	Orthopédie	- DUPARC (J.) - MAURER (P.) - MEARY (R.) - POSTEL (M.) - RAMADIER (J.)
Embryologie	ROUX (Ch.)	Oto-rhino-Laryngologie	- DEBAIN (J.) - PIALOUX (P.) - SERGENT (H.)
Hématologie	- BESSIS (M.) - BILSKI-PASQUIER (G.) - DAUSSET (J.) - DUHAMEL (G.)	Parasitologie	- GOLVAN (Y.) - HO THI SANG (Mlle) - LAPIERRE (J.)
Histologie	- COUJARD (R.), pr. s. ch. - DA LAGE - MARQUIS (M.) - RACADOT (J.) - SCHRAMM (B.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires.	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes Parents

En témoignage de ma pieuse reconnaissance.

A mes Beaux-Parents,

A ma Femme,

A mon Fils,

A mes Frères et Soeurs,

En gage de mon affection.

A Monsieur le Professeur Georges BROUET

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Chevalier de la Santé Publique,
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Cochin.

Nous le remercions de l'honneur qu'il
nous fait en acceptant la présidence de
cette thèse et nous l'assurons de notre
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Jacques MARTIN-LALANDE

Chevalier de la Santé Publique

Lauréat de l'Académie de Médecine

Médecin-Directeur du Sanatorium des Pins, La Motte-Beuvron.

Il a inspiré et dirigé l'essentiel de cette
thèse. Nous le prions de trouver ici l'expres-
sion de notre profonde gratitude pour ses
précieux conseils , son aide constante dans
la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur J. BRETEY

Officier de la Légion d'Honneur
Officier de la Santé Publique
Chef de Laboratoire au Service de Recherche sur la
Tuberculose Institut Pasteur , Paris.

Il a , dès le début, bien voulu témoigner
un vif intérêt pour ce travail et nous y a
aidé par les conseils utiles et les facilités
matérielles qu'il nous a accordées.

A Monsieur le Docteur G. CANETTI

Chevalier de la Légion d'Honneur
Chef de Laboratoire au service de Recherche sur la Tubercu-
lose, Institut Pasteur, Paris.

Nous lui devons notre profonde reconnais-
sance pour les examens bactériologiques
et anatomo-pathologiques minutieux qu'il a
bien voulu effectuer sur nos pièces opéra-
toires à plusieurs reprises.

A Monsieur le Professeur Agrégé, J. CHRETIEN

Hôpital Cochin, Paris.

A Monsieur le Docteur J. GROSSET

Institut Pasteur , Paris.

Avec notre meilleure gratitude.

Au Docteur GUEX

Médecin-Directeur du Centre de Post-Cure
d'Aire-sur-Adour

Au Docteur SCHERDING

Médecin-Directeur du Sanatorium l'Hermitage
Plateau d'Assy

Avec tous nos remerciements pour leur
gracieuse collaboration.

Au Docteur R. JAUBERTIE

Chevalier de la Légion d'Honneur
Médecin-Adjoint au Sanatorium des Pins
La Motte-Beuvron.

Au Docteur A. DJEBBAR

Médecin-Assistant au Sanatorium des Pins
La Motte-Beuvron.

En les remerciant pour leur aide amicale
et leur bienveillante sympathie.

A MM. AYANIAN et LOUARN

Laboratoires des Pins

Avec notre cordiale reconnaissance pour
leur travail patient et minutieux.

S O M M A I R E

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>GENERALITES</u> ..	
I - L'ANTIGENE METHYLIQUE	5
II - LE NODULE CASEEUX	9
III - LES AGENTS D'ACTION FOCAL	11
<u>CONDITIONS ET METHODE DE TRAVAIL</u>	17
<u>RESULTATS</u>	
I - RESULTATS NUMERIQUES	25
II - INFLUENCE DE LA DUREE DE NEGATIVITE ANTE- RIEURE AU TEST SUR LE POURCENTAGE DES RESULTATS OBTENUS.....	26
III - RECHERCHE DE LA PERIODE LA PLUS FAVORA- BLE POUR LE CONTROLE BACTERIOLOGIQUE APRES TEST.....	28
IV - CONTROLE ET CONTRE-EPREUVE.....	30
V - BACTERIOLOGIE DE L'ANTIGENE-TEST.....	32
VI - ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	35
<u>SIGNIFICATION DE L'ANTIGENE-TEST</u>	
I - ASPECTS RETROSPECTIFS ET DIAGNOSTIQUES DE L'ANTIGENE-TEST.....	39
II - ASPECTS PRONOSTIQUES DE L'ANTIGENE-TEST	42
<u>DISCUSSIONS</u>	
I - APPROCHE DE L'ETAT BACTERIOLOGIQUE FO- CAL REEL PAR L'ANTIGENE-TEST.....	47
II - POSSIBLES MECANISMES D'ACTION DE L'ANTI- GENE-TEST.....	48

III - ACTIVITE APPAREMMENT OPPOSEE DE L'ANTIGENE METHYLIQUE EN SERIE COURTE ET EN SERIE LONGUE .	49
IV - EFFICACITE ET PRECISION DE L'ANTIGENE-TEST.....	50
V - TOLERANCE ET INNOCUITE DE L'ANTIGENE-TEST.....	52
<u>PLACE ET AVENIR DE LA METHODE</u>	55
<u>CONCLUSIONS</u>	57

oOo

INTRODUCTION

Dans un travail princeps paru en 1962 dans le journal Médical de l'Orléanais et plus récemment dans un article de la revue Le Poumon et le Cœur, le Docteur Jacques MARTIN-LALANDE, Médecin-Directeur du Sanatorium des Pins, a publié les résultats de deux premières séries d'Antigène-Tests qu'il a effectuées dans un sanatorium féminin de 1950 à 1953 puis au sanatorium des Pins de 1957 à 1961 (15, 15 bis).

Sous le terme d'Antigène-Test, il nous décrit une méthode personnelle, efficace et sans danger, de contrôle bactériologique avec l'Antigène Méthylique de l'Institut Pasteur, qu'il utilise en série courte, à faibles doses et sous couvert d'antibiotiques, pour évaluer l'évolutivité des lésions tuberculeuses limitées et torpides.

Les résultats prometteurs de ces premières séries d'Antigène-Tests nous ont encouragés à élargir l'expérimentation. Nous avons testé ainsi au Sanatorium des Pins, sous la direction du Docteur MARTIN-LALANDE, de 1962 à 1963, 195 tuberculeux pulmonaires porteurs de lésions minimales ou résiduelles, considérées habituellement comme "inactives", portant à 306 le nombre total des tests effectués jusqu'à ce jour (15 ter).

L'objet de cette thèse, en rapportant ces nouveaux résultats et en les confrontant avec ceux des essais précédents, est de contribuer à l'étude, à la confirmation et à la diffusion de cette méthode originale d'investigation bactériologique.

oOo

On sait qu'à l'heure actuelle, l'un des problèmes les plus délicats de la pratique phthisiologique demeure l'estimation du ris-

que évolutif de ces formes de tuberculose dites minimales ou "minimisées" par antibiothérapie après un début parfois fort grave. Or la pratique quotidienne nous montre leur fréquence croissante, due à la diffusion de plus en plus importante des examens de dépistage et aussi à l'augmentation des lésions à évolution torpide depuis l'avènement des antibiotiques.

Pour évaluer cet indice d'évolutivité, le phthisiologue ne peut compter ni sur la clinique ni sur la biologie, toutes deux muettes. Il sait d'autre part qu'il n'y a pas de "certitude radiologique des lésions caséuses" mais simplement une présomption" et l'expérience lui a appris que "la part du caséum dans les images radiologiques est toujours sous-estimée en faveur de la sclérose" (CANETTI) (6).

Force lui est donc de recourir à la bactériologie, qui, si elle est souvent en défaut, du moins apporte-t-elle éventuellement la certitude. Aussi doit-il appliquer scrupuleusement les méthodes basculloscopiques usuelles et chercher à en augmenter le rendement chaque fois qu'il lui sera possible de le faire.

L'Antigène Méthylique dilué de l'Institut Pasteur, employé en série courte, à faibles doses, sous couvert d'antibiothérapie (Antigène-Test) semble répondre à ce vœu.

GENERALITES

I - L'ANTIGENE-METHYLIQUE

" Depuis longtemps, dès les premiers stades de l'histoire biologique de la Tuberculose, on a tenté - disait PARAF dans une leçon sur la vaccination dite spécifique de la Tuberculose - d'appliquer à cette maladie un traitement spécifique, c'est-à-dire un produit dont la composition fut en rapport direct avec le bacille ou ses produits, ou qui fut provoqué par l'activité biologique directe du germe".

Parmi ces remèdes spécifiques KOCH apporta le premier la Tuberculine ou lymphé de KOCH. Mais devant les dangers présentés par cette exotoxine, NEGRE et BOCQUET (21) pensèrent qu'on pouvait faire mieux "en extrayant des bacilles de Koch, les substances actives dans l'immunisation, tout en éliminant celles qui sont toxiques et nuisibles".

C'est ainsi qu'en 1921, après de longues et laborieuses recherches, ils observèrent que les substances graisseuses, extraites du bacille de Koch par l'acétone, activent l'évolution de la Tuberculose expérimentale du cobaye et du lapin alors que celles, extraites par l'alcool méthylique des bacilles préalablement dégraissés par l'acétone, la ralentissent.

Ce fut le point de départ de la préparation de l'Antigène Méthylique. "Nous avons, écrivent NEGRE et BOQUET, en nous inspirant de la technique adoptée par BORDET et RUELENS pour la préparation de l'antigène syphilitique, traité des bacilles tuberculeux stérilisés par la chaleur et desséchés par l'acétone à raison de un centimètre cube de ce liquide pour un centigramme de bacilles secs. Après un contact de 48 heures, l'acétone, qui a dissous les cires et les graisses dont le pouvoir antigénique est nul, est rejeté et les bacilles, repris sur un filtre, sont mis au contact pendant dix jours à 37° avec l'alcool méthylique absolu. Après dix jours de contact, le contenu du ballon est versé sur un filtre. Les corps microbiens y sont retenus. L'alcool méthylique qui a dissous les lipofides du bacille de Koch constitue l'Antigène Méthylique".

Pour le rendre injectable, on sépare l'alcool méthylique des produits dissous par distillation dans le vide puis on isotonise l'émulsion en ajoutant du sérum physiologique à quantité égale et on vérifie ensuite sa stérilité. L'émulsion ainsi obtenue correspond à un centigramme de corps microbiens desséchés et cinq centigrammes de corps microbiens frais par centimètre cube.

Depuis 1921 de nombreuses expériences ont permis à NEGRE et BOQUET (21) de démontrer les multiples avantages de l'Antigène Méthylique.

1 - Action retardante sur l'évolution des lésions tuberculeuses du cobaye et surtout du lapin. Administré à ces animaux tuberculeux il prolonge leur survie, diminue le nombre de lésions qui prennent une forme fibro-ganglionnaire très spéciale.

2 - Action immunisante. Injecté à des cobayes sains il leur confère une résistance antituberculeuse analogue à celle qu'on observe chez ces animaux après une injection de BCG. Chez l'animal tuberculeux, il retarde la dissémination des bacilles virulents.

3 - Action antitoxique. Grâce aux lipides phosphorés qu'il contient, il neutralise les toxines sécrétées par les B.K., d'où son influence favorable sur l'état général et la nutrition des tuberculeux.

4 - Formation d'anticorps tuberculeux chez l'animal sain. Augmentation importante de ces anticorps quand il s'agit d'animaux tuberculeux.

5 - Augmentation du taux des lymphocytes dont le rôle important dans la résistance antituberculeuse est bien connu.

6 - Enfin pouvoir sclérosant cicatriciel lent sur les foyers pulmonaires.

Tout cet ensemble de qualités nous expliquent l'influence favorable de l'Antigène Méthylique dans le traitement de la tuberculose humaine.

Pendant longtemps son emploi a été limité aux tuberculoses externes où de nombreux succès ont été enregistrés. Cependant, employé à doses suffisantes, il n'est pas sans un pouvoir réactionnel plus ou moins important vis-à-vis des foyers tuberculeux en raison de la faible fraction tuberculinique qu'il contient.

Aussi avant l'ère antibiotique, les phthisiologues ont-ils parfois hésité à l'employer chez les tuberculeux pulmonaires en raison de leur sensibilité particulièrement marquée pour la tuberculine.

Depuis l'avènement des antibiotiques, l'Antigène Méthylique a connu un nouvel essor. NEGRE a montré que son association avec la SMY donnait une action thérapeutique supérieure à l'action de la SMY seule. Ce fut le point de départ de nombreuses tentatives de traitement de la tuberculose pulmonaire par l'association Antigène-Méthylrique-Antibiotiques.

Au Sanatorium de Champrosay, dès 1949, NOUVION et ses collaborateurs (23) cherchèrent à mettre en évidence l'activité de l' Antigène-Méthylrique par deux ordres de phénomènes : a - la possibilité de provoquer sous le couvert d'un antibiotique majeur, de légères réactions focales des lésions tuberculeuses en pensant que leur congestion, leur vascularisation plus intense les rendraient plus sensibles à la médication antibacillaire. b - l'augmentation des anticorps dans le sang et par suite l'augmentation des processus de défense de l'organisme.

Les résultats que ces auteurs ont rapportés sont très intéressants puisqu'ils ont obtenu ainsi 80 % d'amélioration.

J. DELARUE et ses collaborateurs, à leur tour, associèrent l'Antigène Méthylique aux antibiotiques dans le traitement de certaines formes de tuberculose ancienne, négativée, non influencée par la médication antibacillaire seule. Leur but était, non d'obtenir une réaction focale, mais de modifier le terrain si particulier de ces tuberculeux. Sur 8 malades traités les résultats furent excellents dans 5 cas.

De leur côté, Ch. MATTEI et P. BALOZET, à l'hôpital de la Timone à Marseille, ont traité par l'Antigène Méthylique associé au PAS et à l'INH, pendant six ans, plus de 100 cas de tuberculose pulmonaire, ganglionnaire et méningée, avec succès. Dans ces dernières formes, les résultats obtenus rejoignent ceux de A. RAYBAUD chez l'enfant.

Au Japon, au 31e Congrès Japonais de la Tuberculose, YAMAMURA, WATANABE, KAWAMORI, rapportèrent les nombreuses améliorations radiologiques et bacilloscopiques qu'ils ont obtenues chez 70 tuberculeux pulmonaires soumis à la double action de l'Antigène Méthylique et des tuberculostatiques. A ces succès, il faut ajouter ceux signalés en 1961 par I. DONOMAE et collaborateurs (8) chez 79 de leurs malades avec la même association thérapeutique.

Plus récemment, à la Clinique de la Tuberculose de Debrecen, A. SCHRADI et J. BENE (25) ont traité 80 cas de tuberculoses dont 67 tuberculoses pulmonaires par l'Antigène Méthylique combiné aux Antibiotiques. Les lésions auxquelles ils se sont adressés étaient généralement étendues, torpides, souvent déjà non influençables par les antibiotiques ou au-dessus de toute ressource chirurgicale avec des germes poly-résistants. La négativation bacil-

laire a, cependant, été obtenue dans 44% des cas. 77% des malades ont été améliorés radiologiquement.

En conclusion, l'Antigène Méthylique ou Extrait Méthylique de bacilles de Koch préalablement dégraissés par l'acétone, est un médicament biologique dont l'emploi a été préconisé par NEGRE et BOQUET depuis plus de trente ans.

Son action préventive et curative sur le processus tuberculeux du cobaye et du lapin a été amplement démontrée. En dehors de son pouvoir immunisant, l'Antigène Méthylique, pendant la période du traitement, élève la proportion des lymphocytes par rapport aux monocytes et augmente les anticorps sériques. Il présente un pouvoir antitoxique et favorise la sclérose.

Employé dans le traitement des tuberculoses humaines externes et chirurgicales, il a donné des résultats certains puisque son emploi survit à l'introduction des antibiotiques dans la thérapeutique de ces dernières affections. "Dans la tuberculose pulmonaire où les malades sont particulièrement sensibles à la tuberculine, la fraction tuberculinique de l'Antigène Méthylique -écrit NEGRE - a obligé les médecins à l'employer à des doses très faibles, qui, très probablement ont diminué son pouvoir d'action. Mais dans cette forme de la maladie, son association avec les antibiotiques lui a ouvert une voie nouvelle puisqu'il est parfaitement toléré sous le couvert de ces derniers".

oOo

Au Sanatorium des Pins, l'Antigène Méthylique est employé régulièrement pour certaines indications dans un but thérapeutique. C'est à la suite d'observation d'émissions paucibacillaires isolées chez quelques malades, négatifs confirmés, traités par l'Antigène Méthylique, que l'idée est venue au Docteur MARTIN-LALANDE, d'employer ce dernier produit dans un but de contrôle bactériologique, en essayant de déclencher artificiellement un processus de liquéfaction caséuse passive et limitée, permettant de libérer des bacilles insuffisamment lysés et cernés de fibrose dans les petits foyers décelés sur films. Cette fonte focale passive, précise-t-il, de type physico-chimique étant essentiellement différente d'une reprise d'activité microbienne ou d'une récurrence in situ des processus bacillaires habituels (LEPEUPLE, LAPORTE-ASTRIE) (12).

Nous avons parlé plus haut de petits foyers. C'est en effet dans les foyers limités, caséux ou fibro-caséux résiduels, toujours négatifs ou négativés, sans expression clinique ni biologique, que ce contrôle est à effectuer pour évaluer leur potentiel évolutif et partant pour fixer la conduite thérapeutique à tenir.

II - LE NODULE CASEUX

Nos premières connaissances sur le foyer caséux nodulaire limité remontent au XVI^e siècle où SYVIUS parla pour la première fois de la présence de petits tubercules dans les poumons des phtisiques et de leur relation avec les ganglions scrofuleux. En 1793, un médecin Anglais, BALLIE précisa à son tour que les tubercules ne sont pas des ganglions mais une lésion propre au tissu pulmonaire. Au début, ils ne sont pas plus gros qu'une tête d'épingle mais en s'agglomérant, ils sont capables d'acquérir un gros volume et cette masse peut alors s'abcéder.

Puis en 1810 BAYLE admit que la matière caséuse caractérise essentiellement le tubercule et rapprocha le scrofulé de la tuberculose.

Neuf ans plus tard, dans son traité de l'Auscultation médiate" LAENNEC décrit la granulation, le tubercule cru et le tubercule enkysté. Il démontra leur identité et du même coup établit l'unicité de la phtisie, que confirmera KOCH en 1882 avec la découverte du bacille.

Pendant longtemps nos connaissances sur la tuberculose en restaient là, limitées par les moyens cliniques d'investigation. Il fallut attendre 1895, la découverte des rayons X avec ROENTGEN, leur application au radio-diagnostic pulmonaire par BOUCHARD et BECLERE, pour se rendre compte de l'existence de nombreuses formes de tuberculose sans expression clinique, ni bactériologique.

L'emploi systématique de la radiologie allait marquer une nouvelle étape dans l'évolution de nos connaissances sur le nodule tuberculeux, en révélant, parmi les formes de tuberculoses muettes, la fréquence des images rondes intra-parenchymateuses, dont nous devons les premières observations en 1922 à ASSMANN, en 1924 à REDEKER, sous le terme d'infiltrat rond, que compléta SIMON par la description, en 1925, des foyers nodulaires apicaux silencieux et bénins.

Vers 1926, JACOBUS et KEY établirent l'individualité du Tuberculome lésion caséuse arrondie, pseudo-tumorale, encapsulée, d'évolution torpide, dont l'interprétation histologique et pathogénique sera faite plus tard par EVEN, LECOEUR, VERMEIL puis GALY, BERARD et DUMAREST.

Puis BERNOU, TRICOIRE et KUHN rangèrent à leur tour parmi les foyers ronds, la caverne pleine dont ils rapportèrent 187 cas. En 1952 SANTY, BERARD, GALY et PRIGNOT firent la distinction des foyers caséux homogènes et les différencièrent des foyers de nodules conglomérés, pendant que l'Ecole de Hauteville (1) essayait de classer ces différentes formes de tuberculose sous le terme de "Masses caséuses autonomes" dont les caractéristiques radiologiques étaient la densité, l'aspect pseudo-tumoral, l'immuabilité, auxquels s'ajoutaient la parcimonie d'émission bacillaire et la torpidité évolutive.

Plus récemment OUDET, DELAGE, ROEGEL et BOEHNER (24), se sont particulièrement attachés à l'étude de la structure et de l'évolution des foyers caséux enkystés, résiduels des traitements tuberculostatiques. Les résultats de ces recherches ont été l'objet d'un rapport au XIIIe Congrès National de la Tuberculose à Alger en 1961.

"Lorsqu'on observe ces foyers caséux, affirment-ils, après six mois de traitement environ, ils sont bordés d'une coque conjonctive. Une certaine activité de résorption du caséum se manifeste en dedans de la coque pendant les premiers mois ; elle semble se ralentir ensuite. Très prometteuse à première vue, l'évolution de ce processus demeure abortive. Mais la coque, elle, continue à se modifier lentement sous l'influence des remaniements conjonctifs banaux. Pendant que sur la face interne le bourgeonnement l'épaissit, elle est reprise et en partie résorbée sur sa face externe. La capsule apparaît ainsi comme une frontière instable, une muraille progressivement détruite alors qu'elle est rebâtie en retrait, l'ensemble évoluant sur un rythme très lent et irrégulier".

Ainsi le nodule caséux le plus ancien, paraissant le mieux stabilisé, est-il exposé à des accidents qui peuvent survenir soit à la suite de l'activité de cellules conjonctives jeunes, soit à la suite de la rupture de la coque mettant terme à l'enkystement dont CANETTI avait déjà souligné le caractère précaire.

Au voisinage du nodule caséux les bronches, elles, sont sténosées. A ce niveau, l'état inflammatoire persistant de la coque, sa fragilité évidente, le passage de nombreux polynucléaires qui cherchent à s'infiltrer à la périphérie de la masse caséuse, pourraient sous l'influence de multiples facteurs, provoquer le ramollissement du caséum, la réouverture de la bronche de drainage, et la nécrose ainsi éliminée pourra être le point de départ d'une nouvelle infection.

III - LES AGENTS D'ACTION FOCALE

Ainsi le nodule caséeux dense, limité, sans expression clinique ni biologique, tel qu'on peut le rencontrer dans les tuberculoses minimales ou minimisées, résiduelles des traitements tuberculostatiques, le nodule caséeux peut voir la précarité de son équilibre physico-chimique ainsi que la fragilité de sa coque fibreuse remises en cause, et subir une fente plus ou moins importante, sous l'influence de nombreux facteurs.

Parmi ces facteurs, certains agissent en provoquant une hyperhémie locale, d'autres une réaction immuno-biologique de type antigène-anticorps. Leur extrême diversité, leur fréquente banalité les font souvent ignorer. Citons quelques-uns parmi les plus fréquents.

A - LES FACTEURS NON SPECIFIQUES, les plus connus sont :

a - Les agents physiques : dont

- les rayons ultra-violets et l'héliothérapie, responsables de nombreuses tuberculoses dites des plages,
- les rayons infra-rouges, diathermie - ultra-sons.
- les rayons X et la Gammathérapie, souvent à l'origine de récidives sur "poumon radiothérapique".
- Les traumatismes thoraciques dont le rôle dans la genèse d'une reprise évolutive tuberculeuse n'a pas manqué d'être souligné par de nombreux auteurs. J. BRUN et collaborateurs (5) en ont rapporté en octobre 1953 quatre observations à la Société Française de Tuberculose.
- Les applications médicamenteuses locales hyperhémiantes prolongées ou répétées.

b - Les agents chimiques :

En particulier l'Iode et les Iodures dont on connaît les contre-indications classiques en phthisiologie. Signalons l'emploi de l'Iodure de potassium comme agent de réactivation focale préconisé par WOODY et CARDIS et repris par NOUVION (23).

D'autres corps chimiques couramment employés en Thérapeutique peuvent produire des effets identiques, tels les dérivés du Fer et de l'Antimoine, etc...

c - Les agents biologiques :

Ce sont essentiellement les hormones hypophyso-surré-naliennes : ACTH et Cortisone d'une part, hormones catabolisantes ; STH d'autre part appartenant au groupe des anabolisants.

Au Sanatorium des Pins, entre 1955 et 1960, 17 malades strictement négativés depuis plus de six mois, ont reçu une injection I. V. quotidienne de 10 mg d'ACTH pendant 20 à 30 jours. Six d'entre eux ont présenté une ou deux émissions paucibacillaires isolées, sans qu'aucune modification radiologique ni manifestation clinique n'aient été constatées soit immédiatement, soit ultérieurement.

Avec la STH, les mêmes observations ont été faites pour deux malades sur une dizaine soumis au test.

En raison du prix de revient élevé de ces produits et des répercussions hormonales possibles et difficilement contrôlables, leur étude a été abandonnée.

En dehors des hormones, les vaccinations doivent être signalées comme d'excellents agents d'activation focale ; en particulier la vaccination au T.A.B.D.T. De même les thérapeutiques dites de choc, susceptibles de provoquer une réaction organique congestivante (autohémothérapie-sérothérapie, etc...).

Citons enfin le cas paradoxal des Tuberculostatiques souvent responsables de faibles émissions bacillaires isolées soit au début, soit lors d'une interruption de traitement. Ch. MATTEI (18) nous a signalé ces faits qu'il a pu observer au cours des traitements de la tuberculose pulmonaire par la streptomycine. De même, aux Pins, nous avons pu constater l'apparition sporadique de B.K. à la fin d'un traitement antibiotique. Chez 3 malades, à titre de contre-épreuve le traitement a été repris, suivi de négativation pendant 2-3

mois puis de nouvelles interruptions déclenchaient chaque fois régulièrement des émissions paucibacillaires transitoires ; ceci en dehors de tout autre facteur évident, sur une durée d'observation de 4 à 8 mois.

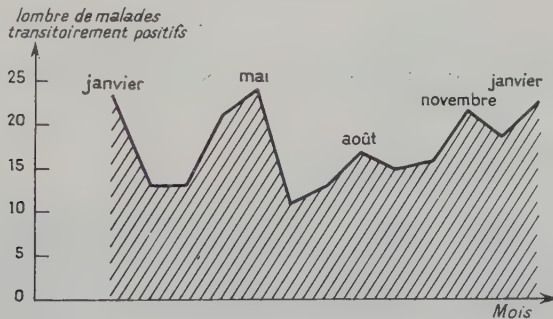
d - Les facteurs saisonniers :

Ils influencent le rythme des éliminations bacillaires comme ils agissent sur le rythme des hémoptysies et des évolutions cavitaires. Nous en avons pour preuve le dépouillement des 1550 dossiers de malades hospitalisés aux Pins. Sur ce nombre, 89 malades négatifs confirmés (au minimum 3 examens directs plus 12 tubages successifs négatifs) depuis 5 mois et plus, ont présenté dans les 8 à 36 mois après leur négativation, une à trois émissions paucibacillaires isolées. Ceci sans aucune cause notable.

Si nous répartissons (Tab. I) ces émissions bacillaires selon les mois de l'année nous voyons un net clocher en avril-mai, deux périodes creuses en février-mars et juin-juillet puis une remontée progressive d'août à janvier. De plus chez plusieurs malades observés plus de deux années successives, les émissions paucibacillaires étaient strictement superposables d'une année à l'autre.

TABLEAU n° 1

RÉPARTITION SAISONNIÈRE DES ÉMISSIONS PAUCIBACILLAIRES ISOLÉES (OU DE COURTE DURÉE)
CHEZ 89 MALADES NÉGATIFS CONFIRMÉS DEPUIS PLUS DE 5 MOIS (TEMPS D'OBSERVATION,
8 A 36 MOIS).



e - Les facteurs liés à un état pathologique intercurrent :

- Les infections générales sont souvent responsables de lâchages paucibacillaires transitoires. Ainsi aux Pins, nous avons pu relever sur une période de neuf années, 4 hépatites, 8 gripes, 1 R.A.A., 1 accès paludéen, à l'origine de l'interruption d'une négativité persistante depuis plusieurs mois sans qu'aucune raison ni qu'aucune coïncidence radio-clinique n'aient pu être démontrées.

- Les infections locales : a - pulmonaires. En particulier le cancer pulmonaire connu pour les décharges bacillaires qu'il peut entraîner. Les bronchites, les suppurations pulmonaires sont également à citer. b - à distance, tels les abcès dentaires.

- les interventions chirurgicales. Nous avons relevé chez nos malades des émissions isolées de bacilles 2 fois après appendicectomie, 1 fois après amygdalectomie, 2 fois après extractions dentaires multiples. Les mêmes effets peuvent se voir également après une intervention thoracique. Ainsi sur 56 malades dernièrement opérés, 15 ont présenté de façon transitoire des expectorations paucibacillaires entre les 5^e et 15^e semaines après l'intervention. Quatre de ces malades (1 exérèse et 3 thoracoplasties) étaient négatifs depuis longtemps. Les neuf autres (5 exérèses et 4 thoracoplasties) positifs, s'étaient complètement négativés après l'opération pendant un ou deux mois, puis présentèrent une décharge isolée de B.K., elle-même suivie d'une négativité persistante. L'origine de ces émissions de bacilles ne peut s'expliquer que par la réactivation d'un foyer minime, échappé à l'investigation tomographique, ou considéré comme négligeable dans un territoire non intéressé par l'exérèse. Dans les cas d'exérèse, les sutures bronchiques vérifiées étaient bien intactes.

f - Les facteurs psychiques :

A ce sujet il est classique d'invoquer LAENNEC qui écrivait en 1826 : "Parmi les causes occasionnelles de la phtisie, je n'en connais de plus certaines que les passions tristes, surtout quand elles sont profondes et de longue durée".

Aux Pins, nous avons observé deux cas de corrélations psycho-pulmonaires : celui d'un malade porteur de lésions micronodulaires d'aspect cicatriciel, négatif depuis 7 mois, qui a présenté dans le mois suivant son passage devant les tribunaux pour une affaire grave intéressant son avenir, une émission paucibacillaire isolée. Et cet autre, négatif depuis

6 mois avec des images radiologiques fibro-séquellaires stables, dont les tubages gastriques sont redevenus transitivement positifs après le décès d'un proche parent particulièrement adoré.

B - LES FACTEURS SPECIFIQUES

Ils provoquent des effets semblables à petites doses et de façon élective . Les principaux sont :

- la Tuberculine brute, purifiée et même diluée,
- la Bécégéthérapie et les méthodes Friedmaniennes,
- l'Antigène Méthylique pur ou dilué de l'Institut Pasteur dont on n'a pas jusqu'à ce jour, à notre connaissance, signalé ou étudié cette action.

CONDITIONS ET METHODES
DE
TRAVAIL

L'ANTIGENE-TEST

Nous avons vu la multiplicité et la diversité des agents d'action focale, Ils prouvent combien est courant le phénomène de fonte passive, limitée au sein des foyers caséux denses résiduels.

Cependant la plupart de ces agents sont difficilement utilisables et ils sont d'un maniement délicat sur foyers tuberculeux lorsqu'on veut les utiliser pour obtenir artificiellement ce phénomène. Leur dose-seuil de déclenchement des processus réactionnels est difficile à fixer et plus grave encore , la réactivation une fois obtenue, n'est plus contrôlable avec précision ni stabilisable à coup sûr par l'antibiothérapie.

Tous ces inconvénients peuvent être évités avec l'Antigène Méthylique qui a l'avantage de posséder en outre deux activités utiles à nos vues :

- activité congestivante due à sa fraction tuberculinique minime et stable ;
- activité cicatrisante sous la dépendance de sa fraction antigénique.

De plus, l'Antigène Méthylique est un médicament bien toléré, utilisé depuis plusieurs décennies avec succès dans le traitement des tuberculoses externes, chirurgicales et pulmonaires par de nombreux auteurs, comme nous l'avons déjà rappelé dans un précédent chapitre.

I - POSOLOGIE

Nous avons adopté en 1962-63 la même posologie que celle fixée pour les deux séries d'Antigène-Tests effectuées précédemment en 1957-61. L'Antigène Méthylique dilué de l'Institut Pasteur, est prescrit pour trois semaines à raison de deux injections sous-

cutanées par semaine, aux doses suivantes :

- 1^{re} semaine : $1/4$ de cc et $1/4$ de cc
- 2^e semaine : $1/4$ de cc et $1/2$ de cc
- 3^e semaine : $1/2$ de cc et $1/2$ de cc

Comme on peut le remarquer ces doses sont extrêmement faibles et de courte durée par rapport aux prescriptions classiques de l'Antigène Méthyllique.

Pendant et après le Test, le traitement antibacillaire est régulièrement poursuivi ou prescrit à nouveau pendant six semaines.

2 - INDICATIONS CLINIQUES

Les indications cliniques concernaient deux catégories de malades identiques à celles définies lors des précédents essais :

- malades porteurs de foyers radiologiquement minimes et bactériologiquement négatifs de façon constante et avec certitude depuis le début de leur maladie.
- malades porteurs de foyers résiduels après traitement tuberculostatiques utiles, d'aspect radiologique soit caséux, soit fibro-caséux ou caséo-crétacé ou encore fibreux épaissi de type cicatriciel non "stellaire". Bactériologiquement ces malades étaient négatifs depuis trois mois au moins aux TG en série régulièrement effectués et rigoureusement examinés par méthode optique.

Dans une catégorie comme dans l'autre la stabilité radiologique des images était acquise depuis plusieurs mois. Il n'y avait pas d'aspect congestif ou infiltré annonçant l'imminence d'une fonte caséuse. Il n'existait aucune perte de substance centro-focale ou marginale probante même cavernulaire ou punctiforme. L'intensité des processus fibreux péri ou intra-focaux, autrement dit l'épaisseur de la coque nodulaire et de ses prolongements centripètes, était variable.

3 - CONTROLE DES RESULTATS

Le contrôle du test est effectué par tubages gastriques (TG) et recherche optique du B.K. dans le liquide.

Les TG ont été effectués et lus entre les 10^e et 20^e jours après la fin du Test. Nous faisons au minimum 3 TG soit succes-

sifs pendant trois jours consécutifs, soit à intervalle de 7 jours.

Les précautions classiques sans lesquelles le liquide de tannage n'a plus aucune chance de ramener des germes, ont été observées rigoureusement.

Les malades étaient tubés dès le réveil. Ils devaient éviter tout mouvement actif. En particulier leur sont proscrits la toilette prolongée, le brossage des dents, la cigarette du lever. Dans la mesure du possible le trajet de leur lit au laboratoire était facilité et écourté au maximum. Enfin le rinçage de la poche gastrique devait se faire toujours à plusieurs reprises avec des petites quantités de liquide à la fois.

L'examen optique, temps essentiel du contrôle bactériologique n'était pas négligé pour autant et le personnel du laboratoire bien exercé à la lecture microscopique des lames y mettait le temps et les soins nécessaires.

RESULTS

I - RESULTATS NUMERIQUES

A la date du 31 décembre 1963, le nombre total des tests effectués s'élève à 306. Sur ce nombre nous ne retiendrons que 281 cas répondant strictement aux critères fixés. Pour ces 281 malades, la réponse du laboratoire a été positive 85 fois donnant une proportion de 30,2 % d'Antigène-Tests positifs.

Ainsi un tiers des malades avaient un Antigène-Test positif alors qu'ils semblaient négatifs de façon assurée aux examens usuels au moment du test. Ces résultats comparés à ceux obtenus en 1950-53 puis en 1957-61 sont très superposables : 36,2 % - 32,4 % - 30,2 % - témoignant ainsi de la régularité et de la stabilité de l'action obtenue avec l'Antigène-Test.

A l'heure actuelle le test à l'Antigène Méthylique est appliqué dans plusieurs sanatorium et centre de cure en France et à l'étranger (TOPOLSICA - Yougoslavie). Nous n'avons pas encore les résultats de ces épreuves au moment de la rédaction de ces lignes, à l'exception de quelques cas qui nous ont été adressés par le Dr. GUEx, Médecin-Directeur du Centre de Post-Cure d'Aire-sur-Adour et le Dr. SCHERDING, Médecin-Directeur du Sanatorium l'Hermitage au Plateau d'Assy, que nous remercions vivement pour leur aimable concours.

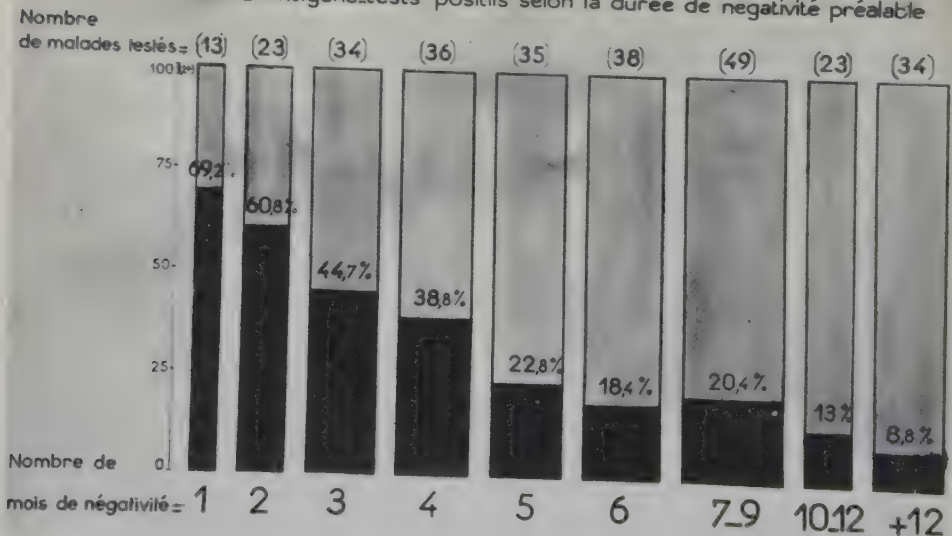
II - INFLUENCE DE LA DUREE DE NEGATIVITE ANTERIEURE AU TEST SUR LE POURCENTAGE DES RESULTATS OBTENUS.

Si nous groupons les malades suivant la durée de leur négativation avant test, le pourcentage des résultats positifs varie en fonction de cette durée de négativation.

Sur le tableau n° 2 nous avons réuni 285 malades dont la durée de négativation antérieure au test était connue avec certitude. Exceptionnellement nous avons testé des malades négatifs depuis moins de trois mois, exactement 13 malades négatifs depuis 1 mois et 23 depuis 2 mois.

TABLEAU n° 2

Graphique récapitulatif (285 malades) des pourcentages d'Antigène tests positifs selon la durée de négativité préalable



Sur ce tableau (n° 2) les malades sont répartis par groupes selon le nombre de mois de négativation bacillaire avant le test, depuis 1 mois jusqu'à 12 mois et au-delà. Chaque groupe est représenté par une colonne dont la largeur dépend du nombre de malades testés. En ordonnée sont reportés les pourcentages des résultats positifs correspondant à chaque groupe.

Le graphique obtenu montre une chute sensiblement proportionnelle au nombre de mois de négativité écoulés, du pourcentage des résultats positifs, qui très élevé au début (59,2 %) baisse de façon particulièrement nette entre le deuxième et le troisième mois de négativité antérieure (60,8 % à 44,7 %) puis se maintient en un long plateau jusqu'au 9e mois. Au-delà de 12 mois de négativation antérieure au test le taux de positivité est encore de 8,8 %.

Ces résultats sont très précisément reproductibles d'une série à l'autre comme le montre le tableau n° 3.

TABLEAU n° 3

Pourcentages comparés d'Antigène-Tests positifs selon la durée de négativité préalable, dans 2 séries distinctes.

Durée de négativité	Moins de 3 mois et 3 mois	Plus de 3 mois
Série 1957-61	12 malades : 7 (+) 58 %	61 malades : 13 (+) 21,3 %
Série 1962-63	46 malades : 27 (+) 58,7 %	81 malades : 17 (+) 20,9 %
Totalisation	58 malades : 3,4 (+) 58,6 %	142 malades : 30 (+) 21,1 %

III - RECHERCHE DE LA PERIODE LA PLUS FAVORABLE POUR LE CONTROLE BACTERIOLOGIQUE APRES TEST.

Dans un chapitre précédent nous avons montré comme nous procédons au contrôle bactériologique une fois le test effectué, et quelles sont les précautions observées chaque fois. Pour que le rendement soit encore meilleur il nous a semblé utile de chercher à localiser le moment le plus propice pour opérer ce contrôle. A cet effet, nous avons systématiquement effectué un tubage gastrique chaque semaine pendant huit semaines chez une trentaine de malades testés dont 12 se sont révélés Antigène-Test positif.

Le Tableau n° 4 réunit les résultats des tubages gastriques effectués de façon hebdomadaire pendant huit semaines chez les 12 malades Antigène-Test positif. Pour chaque malade le premier tubage positif obtenu est représenté en foncé. Ceci nous permet de constater :

- que la totalité des premiers tubages positifs sont groupés entre la deuxième et la quatrième semaine incluse après la fin du test.
- Seuls 2 des premiers tubages positifs (VI et VIII) sont contemporains de la dernière semaine du test. Un seul des deux a présenté un second TG positif.

Ainsi, théoriquement la période où le contrôle bactériologique serait le plus efficace, s'étend depuis la dernière semaine du test jusqu'à la quatrième semaine après celui-ci.

Pratiquement, la période la plus favorable pour "lire" les résultats du test, se situe de la deuxième à la quatrième semaine incluse après le test. Dix sur douze des malades Antigène-Test positif figurant sur le tableau, ont eu en effet leur premier tubage ou un des tubages suivants positifs pendant cette période.

TABLEAU N° 4

RECHERCHE DE LA PÉRIODE DE CONTRÔLE BACTÉRIOLOGIQUE LA PLUS FAVORABLE APRÈS A. T.
(DISTRIBUTION DES TUBAGES GASTRIQUES HEBDOMADAIRES POSITIFS CHEZ 12 MALADES A. T. +
AVANT ET APRÈS FIN DU TEST).

	Avant fin de l'A.T.	Fin de l'A.T.	Après A.T.						
Semaines	-1	1	2	3	4	5	6	7	
Malades N° I				1 ^{er} TG Positif					
II					1 ^{er} TG Positif				
III		2 ^e TG Positif et suivants	2 ^e TG Positif et suivants	2 ^e TG Positif et suivants		2 ^e TG Positif et suivants	2 ^e TG Positif et suivants		
IV		2 ^e TG Positif et suivants	2 ^e TG Positif et suivants				2 ^e TG Positif et suivants		
V			2 ^e TG Positif et suivants	2 ^e TG Positif et suivants		2 ^e TG Positif et suivants	2 ^e TG Positif et suivants		
VI	2 ^e TG Positif et suivants	2 ^e TG Positif et suivants							
VII					1 ^{er} TG Positif		2 ^e TG Positif et suivants		
VIII	2 ^e TG Positif et suivants								
IX					1 ^{er} TG Positif				
X			2 ^e TG Positif et suivants		1 ^{er} TG Positif				
XI			2 ^e TG Positif et suivants	1 ^{er} TG Positif					
XII			2 ^e TG Positif et suivants	2 ^e TG Positif et suivants			2 ^e TG Positif et suivants		

 1^{er} TG Positif
 2^e TG Positif et suivants

IV - CONTROLE ET CONTRE-EPREUVE

A - CONTROLE D'UNE SERIE D'ANTIGENE-TEST PAR UNE SECONDE SERIE

Chez 52 malades déjà testés et encore sous traitement, nous avons pratiqué une seconde série d'Antigène-Tests trois à sept mois après la première. Nous avons obtenu les résultats suivants (Tableau n° 5) :

- pour 27 tests positifs à la première série, 5 sont restés positifs, 22 se sont négativés avec la poursuite du traitement dans l'intervalle des deux tests.
- pour 25 tests négatifs, 24 ont été contrôlés comme négatifs une seconde fois, 1 seul s'est révélé positif.

TABLEAU n° 5

Résultats d'un 2e antigène-test effectué 2 à 7 mois après le premier, dans 2 groupes de malades (27 AT + et 25 AT=0) sous antibiothérapie.

	<u>1er test</u>	<u>2e test</u>
<u>1er groupe :</u>	27 AT +	5 AT + 22 AT 0
<u>2e groupe :</u>	25 AT 0	24 AT 0 1 AT +

B - CONTROLE PAR PLACEBOS

11 malades tirés au sort parmi un groupe négatif confirmé depuis trois mois au moins, ont reçu du sérum physiologique pour une durée analogue au test à l'Antigène Méthylique et aux mêmes doses progressives. Ces 11 malades sont tous restés négatifs tandis que les tests réels du restant du groupe donnaient près de 40 % des résultats positifs.

C - CONTROLE PAR ANTIGENE METHYLIQUE DETUBERCULINE

Dans un autre groupe de malades négatifs confirmés depuis 3 mois minimum, 16 d'entre eux tirés au sort ont reçus, dans les mêmes conditions, un Antigène Méthylique débarrassé de sa fraction tuberculinique par moyen physique (Dr. BRETEY).

Ces 16 cas sont restés négatifs comme précédemment.

V - BACTERIOLOGIE DE L'ANTIGENE-TEST

A - DENSITE BACILLAIRE DES TG APRES TEST

La quantité de BK retrouvée dans les TG pratiqués dans les meilleurs délais après le test, est toujours minime. La plupart du temps la lecture microscopique révèle 1 bacille par 50 champs, souvent encore 1 bacille par 75 ou 100 champs. Rarement les TG ramènent + 1/20. Une seule fois sur les 306 tests, la réponse du laboratoire a été de + 1/10 BK par champ.

B - CULTURES DES BACILLES OBTENUS PAR ANTIGENE-TEST

Nous avons systématiquement ensemencé sur milieu usuel de Loewenstein-Jenson, les produits de tubage gastrique effectué chez 32 malades dont 29 avaient un Antigène-Test positif et 3 un Antigène-Test négatif. Les résultats de 64 cultures obtenues ont tous été négatifs (y compris leur contrôle microscopique à la 12^e semaine).

Nous avons eu également recours aux milieux enrichis de Coletsos (B, Br, BO, BOR) sur lesquels nous avons mis en culture les produits de TG provenant de 11 malades dont 8 avaient un Antigène-Test positif et 3 un Antigène-Test négatif. Nous avons ainsi effectué 44 ensemencements qui sont tous restés négatifs.

Au total 108 résultats tous négatifs.

C - PERSISTANCE DES EMISSIONS BACILLAIRES APRES TEST

La plupart de nos malades testés ne présentent qu'une courte série d'émissions paucibacillaires pendant 1, 2 ou 3 semaines. Rarement ces émissions se prolongent jusqu'à la 5^e semaine. Après 6 semaines, aucun bacille n'est généralement retrouvé.

Sur 281 malades répondant strictement aux indications de Tuberculose minime précédemment définies 14 ont présenté de rares bacilles 1 mois après test (soit 4,98 %) et 4 malades deux mois après test (soit 1,42 %).

Il ne semble pas que la durée de négativité bacillaire antérieure au test intervienne ici, mais plus probablement l'importance du foyer d'origine. Le tableau n° 6 nous montre la répartition des malades ayant présenté des émissions paucibacillaires persistantes après test, suivant la durée de négativité préalable.

TABEAU n°6

Répartition, selon la durée de négativité préalable, des malades ayant présenté des émissions paucibacillaires persistantes après test.

Durée de négativité préalable :		Moins de 3 mois	3 mois	4 mois	5 mois et plus
Durée des émissions paucibacillaires	1 mois	2 cas	3 cas	3 cas	2 cas
	2 mois	-	1 cas	1 cas	2 cas
	3 mois	-	-	-	-

D - RENDEMENT COMPARE DES EXAMENS BACTERIOLOGIQUES APRES ANTIGENE-TEST ET SUR PIÈCES D'EXERÈSE.

La bactériologie des pièces d'exérèse a fait l'objet de nombreux travaux. Certains auteurs (G. CANETTI (7), ET. BERNARD (3), A. MEYER (19), G. BROUOT (4), A. LOZE (14)), l'ont étudiée en fonction des traitements antérieurs. D'autres, comme W. STEEKEN (27), L.G. WAYNE (28), W. LESTER (13) l'ont fait en fonction de la durée de négativation préalable à l'intervention, et ont permis la constatation de deux ordres de faits bien caractéristiques :

- a - persistance inchangée du pourcentage des examens optiques positifs, accompagnée cependant d'une baisse de la densité bacillaire, 10^4 à 10^2 en 6 mois.

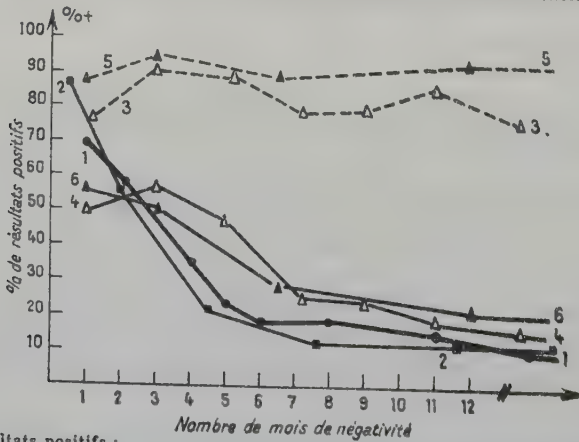
b - baisse régulière du pourcentage de cultures positives et à même temps du nombre de colonies par cm².

Nous avons réuni les statistiques publiées par ces divers auteurs (près de 500 cas) à propos de la bactériologie des pièces d'exérèse après négativation de l'expectoration des malades. Sur un tableau commun (tableau n° 7) nous avons reporté ces résultats en fonction de la durée de négativité antérieure à l'intervention. Cela nous a donné, d'une part, des courbes de cultures positives sur pièces d'exérèse. Elles ont pour particularité leur tendance à baisser progressivement à mesure que la durée de négativation antérieure augmente. D'une part, nous avons également dressé les courbes des examens optiques positifs sur pièces d'exérèse. Elles restent, contrairement aux précédentes à peu près horizontales pendant les 12 premiers mois de négativité antérieure et peu-être longtemps après.

Si nous ajoutons sur ce même tableau la courbe des Antigène-Tests positifs, nous pouvons noter un parallélisme étroit entre elle et les courbes de cultures positives sur pièces d'exérèse, la concordance étant aussi nette pour les valeurs absolues que pour l'aspect général de régressivité proportionnelle au temps. Ce qui laisse supposer que lorsque le test à l'antigène méthylique est positif, il existe certainement, au sein du foyer testé, des BK demeurés dans un état de quiescence mais dont la vitalité n'est pas encore totalement perdue.

TABLEAU n° 7

COMPARAISON DES RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES SUR ANTIGÈNE-TEST ET SUR PIÈCES D'EXÉRÈSE EN FONCTION DE LA DURÉE DE NÉGATIVITÉ PRÉALABLE AU TEST OU À L'INTERVENTION % (+).



% de résultats positifs :

1 : A. T. positifs.

2 : culture (+) d'après Lester, 1962 : 171 cas (lésions toutes formes).

3 : optique (+) d'après Wayne, 1960 : 202 cas (lésions caecéuses fermées).

4 : culture (+) d'après Wayne, 1960 : 202 cas (lésions caecéuses fermées).

5 : optique (+) d'après Wayne, 1960 : 110 cas (lésions caecéuses fermées).

6 : culture (+) d'après Wayne, 1960 : 110 cas (lésions caecéuses fermées).

VI - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude anatomo-pathologique des pièces de résection aurait pu apporter des notions irréfutables sur les effets in situ de l'Antigène Test. Malheureusement, nous ne disposons à ce jour que de cinq cas :

OBSERVATION N° 1 : CHAR... Henri

Malade négativé depuis trois mois. Segmentectomie apico-dorsale gauche deux semaines après Antigène-Test, pour foyers pleins groupés. L'examen anatomo-pathologique montre les deux principales lésions "remplies d'un caséum crémeux extrêmement fluide" avec les bronches de drainage oblitérées. Par ailleurs "petits nodules caséux fermes, finement encapsulés, exclus des bronches". Les cultures des divers prélèvements sur milieux usuels sont demeurées négatives après dix semaines.

OBSERVATION N° 2 : CAR... Paulin

Négatif depuis trois mois. Lobectomie supérieure gauche quatre jour après Antigène-Test positif, pour Cancer supposé "greffé" sur cicatrice cavitaire tuberculeuse. Présence de foyers micro-nodulaires d'aspect fibrosé au lobe inférieur. L'examen histologique ne retrouve pas trace de lésions tuberculeuses autour du Cancer épidermoïde ulcéro-nécrotique centro-lobaire ; les trajets bronchiques initiaux ne sont pas tuberculisés.

OBSERVATION N° 3 : LAG... Marcel

Malade négativé depuis six mois. Lobectomie supérieure gauche pour foyer nodulaire caséux dense du lobe supérieure gauche, une semaine environ après Antigène-Test. L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire ne montre aucune particularité notable.

OBSERVATION N° 4 : CIN... Roger

Malade négativé depuis neuf mois. Segmentectomie apico-dorsale gauche pour foyer caséux exclus de l'apex gauche dont la survie évolutive est confirmée par des émissions paucibacillaires isolées après Antigène-Test. L'examen histologique de la pièce d'exérèse montre à côté "des résidus tuberculeux nodulaires en voie de fibrose hyaline totale, des tubercules plus jeunes, partiellement ramollis bien qu'enkystés ou à peine enkystés avec une réaction folliculaire marginale".

OBSERVATION N° 5 : GAR... Jésus

Malade négativé depuis sept mois. Antigène-Test positif. Quinze jours après, bi-segmentectomie lobaire supérieure droite pour foyer caséo-nodulaire persistant. L'examen anatomo-pathologique montre un ramollissement par îlots avec liquéfaction franche par endroits de la partie proximale de la masse caséuse principale dont la périphérie présente elle-même une zone de liquéfaction franche.

Le nombre insuffisant de ces comptes rendus ne nous permet pas de tirer une idée quelconque sur les répercussions locales de l'Antigène-Test. Dans la première observation il est probable que ce soient les petits nodules caséux qui aient répondu à l'Antigène-Méthyllique. Dans le second cas, l'émission paucibacillaire avait certainement pour origine, non pas le lobe réséqué, mais les foyers nodulaires sous-jacents, qui sont ensuite restés stables comme la négativation bacillaire, dans les six mois d'observation post-opératoire. Enfin dans nos deux dernières observations l'anatomie pathologique a révélé également un processus de ramollissement qui, bien que banal, peut cependant, étant ainsi répété, être attribué de façon plausible à l'Antigène-Test.

SIGNIFICATION
DE
L'ANTIGENE-TEST

I - ASPECTS RETROSPECTIFS ET DIAGNOSTIQUES DE L'ANTIGENE-TEST.

Nous avons dépouillé 210 dossiers concernant 110 malades testés à l'Antigène-Méthylrique et 100 malades témoins non testés, entrés pendant la même période. Nous avons comparé les faits cliniques, bactériologiques, radiologiques, passés et présents de ces malades dont 55 avaient un Antigène-Test positif, 55 un Antigène-Test négatif et enfin 100 "non testés", tous anciens bacillaires.

Voici les résultats. Au point de vue clinique, les faits sont peu différents d'un groupe à l'autre, en ce qui concerne le mode de début, les antécédents pulmonaires. Par contre les hémoptysies et la longueur apparente de la période d'imprégnation semblent plus fréquentes dans le groupe Antigène-Test positif.

Au point de vue bactériologique (tableau n° 8), la durée moyenne de positivité est à peu près identique dans les trois groupes. Cependant, les malades présentant un Antigène-Test positif sont restés plus longtemps paucibacillaires (3, 4 mois contre 1, 1) pendant le traitement de leur tuberculose initiale, ce qui semble traduire une lenteur et une insuffisance significative de l'évacuation caséuse durant les premiers mois d'antibiothérapie.

Au point de vue radiologique, l'étendue des lésions au début de la maladie est nettement moins importante chez les Antigène-Tests positifs- (tableau n° 8) (18,1 % contre 45,4 % de lésions très étendues chez les Antigènes-Tests négatifs). Ce fait confirme bien les caractéristiques observées précédemment et explique pourquoi l'évacuation caséuse peut être rare et difficile, alors que c'est l'opposé quand il s'agit de lésions ouvertes de grandes dimensions comme c'est le cas chez les Antigène-Tests négatifs.

Remarquons, au contraire, le grand nombre (58,1 %) d'aspect tomographique caséo-fibreux, au moment du test, dans le groupe Antigène-Test positif, contre un petit nombre d'images purement fibreuses et cicatricielles fines.

TABLEAU n° 8 : Corrélations radio-bactériologiques avant et au moment de l'antigène-test.

BACTERIOLOGIE				RADIOLOGIE					
	Durée moyenne de positivité depuis début maladie			En début maladie ★ Etendue des lésions		Au moment du test Aspect apparent des lésions			
	Période polybacillaire (BK+++)	Période pauciba- cillaire (TG +)	Totale	xxx	xx	x	caséo- fibreux	fibro- calcifié	cicatriciel fin
AT Positifs (55 cas)	30 mois	34 mois	6, 4 mois	(%) 18, 1	(%) 60	(%) 21, 8	(%) 58, 1	(%) 30, 9	(%) 10, 9
AT Négatifs (55 cas)	5, 8 mois	1, 1 mois	6, 9 mois	45, 4	36, 3	18, 1	29	52, 7	18, 1
NON Testés (100 cas)	3, 9 mois	2, 4 mois	6, 3 mois	25	52	23	1	-	-

* (XXX : lésions graves - XX : moyennes - X : minimes)

En résumé, l'Antigène-Test ne permet pas de juger a posteriori la gravité des lésions au départ. Il traduit seulement l'évolution passée de ces lésions soit vers la micro-rétention caséuse, lorsqu'il est positif, soit vers l'évacuation et la fibrose cicatricielle actuelle, lorsqu'il est négatif.

oOo

II - ASPECTS PRONOSTIQUES DE L'ANTIGÈNE-TEST

Il nous a semblé intéressant de connaître le devenir des malades ayant reçu l'Antigène-Test. Pour ce faire, nous avons dépouillé les dossiers de 598 malades dont 27 avaient un Antigène-Test positif, 56 un Antigène-Test négatif et 515 témoins non testés. Nous avons observé l'évolution bactériologique et radiologique de ces malades pour une période commençant six mois après le test et s'étendant ensuite de six à cinquante mois. Les résultats consignés sur le tableau n° 9, nous permettent les constatations suivantes :

- les malades dont l'Antigène-Test est positif, ont un pourcentage d'évolution radiologique et bactériologique nettement plus élevé que pour les deux autres groupes,
- les malades antigène-Test négatif, par contre, n'accuse qu'un petit nombre d'évolutions bactériologiques d'ailleurs de type minime et aucune évolution radiologique n'a été enregistrée chez eux.

En résumé :

- l'Antigène-Test positif indique une certaine instabilité actuelle et future des petites masses caséeuses minimes qui n'ont pas - ou n'ont plus d'expression bactériologique spontanée,
- l'Antigène-Test négatif apporte la confirmation d'une stabilité déjà acquise de ces mêmes foyers dont l'évolution ultérieure régressive est pratiquement assurée, malgré les innombrables facteurs de réactivation qui sont susceptibles de l'entraver.

Rappelons que les évolutions minimes dont il était question précédemment, consistaient bactériologiquement en émissions bacillaires faibles et isolées et de courte durée, et radiologiquement, en

remaniements périfocaux de type banal et passager.

Rappelons également que le pourcentage total de ces évolutions avec rechutes radiologiques et bactériologiques, soit 11,4 et 1,3 % sont comparables à ceux publiés par Etienne BERNARD (2) (17,2 % sur 1503 sujets porteurs de lésions minimales), par ROSENBERG (18,7 % sur 810 sujets) par MARCHAND-DELRUELLE-POLLET (13 % sur 253 cas) etc...

TABLEAU n° 9

Evolutions bactériologiques et radiologiques à long terme après antigène-test.

	Evolutions bactériol.			Evolutions radiologiques		
	toutes formes	minimales	confirmées	toutes formes	minimales	confirmées
Antigène-Tests positifs (27 cas)	(%) <u>33</u>	(%) 15	(%) 16	(%) <u>22</u>	(%) 15	(%) 7
Antigène-tests Négatifs (56 cas)	<u>7,1</u>	7,1	0	<u>0</u>	0	0
Malades négatifs non-testés	<u>11,4</u>	6,2	5,2	<u>1,3</u>	0,3	1,0

DISCUSSIONS

I - APPROCHE DE L'ETAT BACTERIOLOGIQUE FOCAL REEL PAR L' ANTIGENE-TEST

Nous avons souligné précédemment le parallélisme qui existait entre les courbes des Antigènes-Tests positifs et celles des cultures positives sur pièces de résection, en fonction de la durée d'extinction des émissions bacillaires avant test ou avant intervention.

La ressemblance de ces graphiques, leur concordance, nous autorisent à suggérer que l'Antigène-Test positif traduit un état de quiescence, sans perte totale de leur vitalité, des BK au sein du foyer testé ou du moins dans une partie de ce foyer. Le risque de rechute demeure donc tant que la stabilité du foyer reste sujette à caution en face de multiples attaques internes et externes auxquelles la vie courante soumet le sujet porteur de foyers minimes.

Mais comment expliquer - puisque la viabilité des bacilles est en partie conservée - que la totalité des cultures que nous avons effectuées chez nos malades Antigène-Tests positifs, soient restées strictement négatives ? Pour répondre à cette question on peut supposer que la fonte parcellaire provoquée par l'Antigène Méthylque soit localisée seulement dans une zone minime récemment stérilisée et d'évacuation facile, comme l'est par exemple, la zone de jonction caséo-bronchiolaire ou bronchique des foyers testés.

Des vérifications histo-bactériologiques restent à faire sur ce point.

II - POSSIBLES MECANISMES D'ACTION DE L'ANTIGENE-TEST

Pour expliquer le mécanisme d'action de l'Antigène-Test deux hypothèses peuvent être avancées avec quelque vraisemblance.

La première s'appuie sur les travaux de F. SEIBERT (26) qui donnent aux phénomènes immunologiques un rôle de premier plan dans les processus de caséification. Cet auteur américain a pu, en effet, mettre en évidence dans les lésions pulmonaires tuberculeuses de lapins préalablement sensibilisés, des complexes antigène-anticorps constitués essentiellement de tuberculo-protéines et de tuberculo-polysaccharides avec leurs anticorps correspondants. D'après F. SEIBERT on pourrait concevoir le caséum comme un précipité chimique résultant de l'action antigène-anticorps. Lorsque le taux d'antigène augmente par rapport aux taux d'anticorps, l'équilibre immunologique est rompu et il en résulte une dissolution du précipité. C'est la phase de ramollissement.

Ces modifications de l'équilibre immunologique peuvent se voir à l'occasion de nombreuses maladies infectieuses qui, comme on le sait, peuvent abaisser du moins momentanément, le taux des anticorps provoquant une augmentation relative du taux des antigènes présents.

On peut supposer que ces modifications soient en cause dans le cas de l'Antigène-Test où effectivement, il y a un apport renouvelé de corps antigéniques.

La deuxième hypothèse attribuée à la faible fraction tuberculinique de l'Antigène-Méthylé, le rôle actif essentiel dans le mécanisme d'action de l'Antigène-Test.

Ces deux hypothèses ne s'opposent pas en réalité. Il est possible que l'excès d'antigène soit responsable de la fonte observée mais que la fraction de cet antigène la plus active soit due à la quantité minime de tuberculine présente.

III - ACTIVITE APPAREMMENT OPPOSEE DE L'ANTIGENE METHYLIQUE EN SERIE COURTE (Antigène-Test) ET EN SERIE LONGUE (Antigène-Traitement)

Il peut paraître particulièrement curieux de voir l'Antigène Méthylique provoquer des émissions paucibacillaires chez les tuberculeux pulmonaires porteurs de lésions minimales, lorsqu'il est employé en série courte (Antigène-Test) alors que, employé pendant deux à six mois, il est susceptible de négativer les malades paucibacillaires persistants porteurs de mêmes lésions radiologiques.

En fait, ce paradoxe n'est qu'apparent et est dû à des états anatomo-histologiques différents. Dans un cas il s'agit de nodules encapsulés, la fonte parcellaire provoquée par l'Antigène Méthylique fait apparaître le bacille. Dans l'autre, il s'agit de nodules non encapsulés dont l'évacuation caséeuse est ralentie. L'antigène-Méthylique accélère la fonte spontanée trop lente. Il la complète, permettant ainsi une détersion plus ou moins rapide du foyer dont l'abouchement bronchique est resté perméable, puis la négativation bactériologique.

IV - EFFICACITE ET PRECISION DE L'ANTIGENE-TEST

Il faut insister sur :

a - le fort pourcentage (30 %) des émissions paucibacillaires provoquées par l'Antigène Méthylique employé en série courte (Antigène-Test) par rapport à celui des émissions paucibacillaires spontanées, isolées, survenant de façon irrégulière chez les malades négativés, entre le 2^e et le 20^e mois de négativation, et estimé à 12% d'après un précédent travail (J. MARTIN LALANDE et Mme T. K. LO) (16) publié en 1958 dans la revue de Tuberculose et de Pneumologie.

b - L'étroite localisation dans le temps (2^e à 4^e semaine après test) des émissions provoquées par le test .

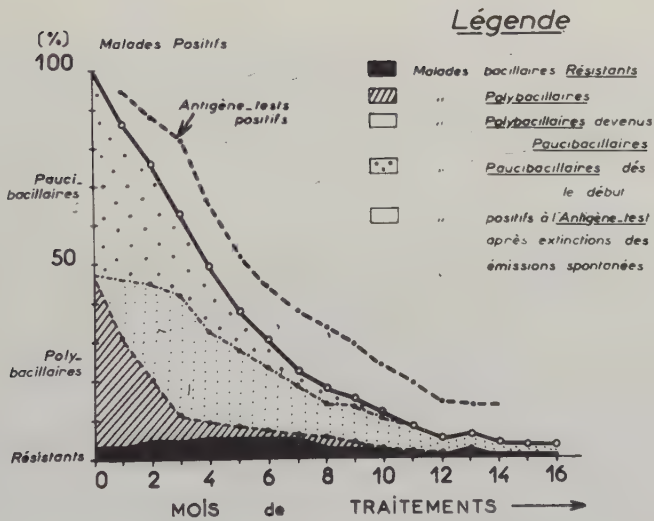
c - Le parallélisme entre l'extinction des résultats positifs du test et la durée de négativation préalable, confirmé par les résultats du contrôle de 2 séries successives d'Antigène-Tests.

Tous ces faits, prouvent combien est effective l'action de l'Antigène-Méthylique employé en série courte dont la précision n'est plus à démontrer, devant la reproductibilité des résultats d'une année à l'autre et d'un groupe à l'autre.

Sur le tableau n° 10 nous avons fait figurer la courbe des Antigène-Tests positifs par rapport aux courbes d'extinction des examens positifs chez des malades poly et paucibacillaires selon la durée de traitement. Sa situation par rapport à ces dernières est encore un témoignage de plus en faveur de la matérialité de l'action de l'Antigène-Test.

TABLEAU N° 10

Extinction des examens positifs chez 200 malades polybacillaires ou paucibacillaires selon la durée de traitement (courbes additionnées) Importance relative de l'ANTIGÈNE-TEST



V - TOLERANCE ET INNOCUITE DE L'ANTIGENE-TEST

La tolérance immédiate de l'Antigène-Test a été absolument satisfaisante. Les incidents ont été rares et sans gravité. Dans moins de 5 % des cas nous avons noté de discrets décalages thermiques, des réactions dermiques banales, un accroissement modéré de l'expectoration.

Chez quelques diabétiques, nous avons remarqué une légère ascension de la glycémie. Une enquête plus approfondie est actuellement en cours au Sanatorium des Pins et a fait récemment l'objet d'une note à la Société Française de la Tuberculose (17). D'après les premières conclusions, cette hyperglycémie est essentiellement sporadique, temporaire, réversible et modérée, non liée spécifiquement à l'un ou l'autre des constituants de l'Antigène-Méthyllique (fraction antigénique "pure", ou tuberculine, peuvent également la provoquer) mais plus probablement à l'état allergique du sujet (E. GRASSET) (10-11).

La tolérance lointaine de l'Antigène-Test est également excellente puisque sur plus de 12 années de recul de la méthode, nous n'avons à signaler aucune évolution lésionnelle ultérieure directement liée à son application.

Rappelons que :

- les malades testés étaient, selon les critères actuellement en vigueur considérés comme "guéris",

- l'antigène Méthyllique est, comme nous l'avons vu, un médicament biologique. A ce titre, il a été utilisé sans incident dans des tuberculoses graves ou très graves par de nombreux auteurs en France et à l'étranger.

En ce qui concerne nos essais :

- les malades du groupe Antigène-Test négatif , ont présenté moins de rechutes bactériologiques et radiologiques que les malades non testés, (tableau n° 9) et aucune rechute radiologique sur les 56 cas observés.

- les malades du groupe antigène-test positif ont eu un pourcentage de rechutes bactériologiques et radiologiques (observées plus de 6 mois après test) sensiblement comparable à celui d'un groupe de malades non testés ayant présenté une ou plusieurs émissions paucibacillaires spontanées isolées après négativation confirmée.

- 92 % des malades dont l'Antigène-Test était positif, sont immédiatement redevenus négatifs. 95 % l'étaient après le 1er mois 100 % après le 2e mois.

- l'examen anatomo-pathologique d'un nombre malheureusement insuffisant de pièces d'exérèse , n'y a décelé aucune anomalie imputable à l'Antigène-Test.

- 108 ensemencements effectués sur divers milieux à partir de produits de tubages gastriques faiblement positifs à l'examen optique après test, ont tous été rigoureusement négatifs. De même, les cultures à partir des pièces de résection.

Il n'est guère possible de mettre en doute, après ce qui précède, la réalité de l'action de l'Antigène-Test et son innocuité. Pourtant le temps n'est pas loin où il eut été hasardeux de chercher à déclencher une fonte, même partielle, d'un foyer caséeux, même minime, alors que les efforts de tous les médecins tendaient à la stabilisation de la lésion par tous les moyens, en l'absence de toute thérapeutique active.

Aujourd'hui, grâce à des études plus approfondies des divers foyers exclus (CANETTI, Ecole d'Hauteville) (1) nous avons une connaissance plus détaillée et plus précise du foyer "vieilli" , amorphe, sans bacille cultivable , envahi par le processus cicatriciel fibro-crétacé, et dont le réveil est toujours possible dans certaines conditions d'agression organique grave et prolongée. C'est à ce type de lésion que s'adresse l'Antigène-Test.

Rappelons enfin, que l'Antigène-Test s'effectue sous couvert de tuberculostatiques, qui agiraient sur tout réveil microbien de type "pullulation bacillaire" si une telle éventualité devait se présenter, ce que nous n'avons jamais observé.

PLACE ET AVENIR DE LA METHODE

Les deux caractéristiques majeures de l'Antigène-Test, la précision et l'innocuité immédiate et lointaine, jointes à sa facilité d'emploi, devrait lui permettre une large application courante, chaque fois que les bacilloscopies négatives et les radios-tomographies affirmatives ou suspectes, exigent un choix entre l'abstention thérapeutique et la mise en oeuvre des éléments de surveillance et de traitement médical habituels.

Au Sanatorium, les indications concernent :

- les malades toujours négatifs avant l'entrée et dont la tuberculose n'a jamais été confirmée bactériologiquement malgré la répétition des examens bacilloscopiques.
- les malades stabilisés et négatifs pour lesquels on doit décider l'intervention ou l'abstention devant la persistance des foyers résiduels.
- les malades en fin de cure, pour fixer la durée du traitement ambulatoire après sortie.
- les anciens malades en fin de convalescence, avant leur retour à la vie professionnelle, pour juger de l'orientation à donner à leur activité nouvelle.

Dans l'exploitation des examens de collectivités, il est logique de recourir à l'Antigène-Test, soit à domicile, soit à l'occasion d'une courte mise en observation hospitalière, habituellement prescrite après dépistage d'anomalies radiologiques abacillaires effectué :

- lors d'examen systématique d'incorporation ou de libération de l'armée,

- lors des contrôles de masse, des enquêtes radiophotographiques, etc...

- après consultation au dispensaire ou au médecin phthisiologue.

De même en médecine du travail, son emploi rendra de précieux services :

- après dépistage par examens systématiques, où la décision d'arrêt du travail sera fondée sur des tests positifs plutôt que sur des présomptions d'évolutivité.

- avant la réintégration au travail d'un tuberculeux guéri, surtout lorsqu'il s'agit d'un poste dans l'enseignement.

- dans la recherche des silico-tuberculoses présomptives greffées sur silicose pure .

CONCLUSIONS

1 - Le foyer caséux nodulaire, dense, limité, peu étendu, caractéristique des Tuberculoses minimes ou "minimisées", sans expression bactériologique spontanée depuis plusieurs mois et considéré habituellement comme "stabilisé", peut être à l'origine d'émissions paucibacillaires isolées de courte durée sous l'influence de multiples agents de réactivation focale.

Ces réactifs peuvent être soit non spécifiques, comme le sont certains agents physiques, chimiques, biologiques, pharmacologiques, les facteurs saisonniers, les agressions pathologiques ; soit spécifiques, comme c'est le cas des agents du type tuberculinique.

Parmi ces derniers, l'Antigène Méthylque de NEGRE et BOQUET est doublement intéressant par son action congestivante limitée, due à sa teneur minime et stable en tuberculine, et son action cicatrisante imputable à sa fraction antigénique.

2 - Pour l'Antigène-Test (A.T.), nous avons utilisé l'Anti-gène Méthylque sous sa forme diluée, en série courte de trois semaines, à raison de deux injections sous-cutanées par semaine, aux doses de 3 fois 1/4 cc et 3 fois 1/2 cc.

Le test est effectué sous couvert de tuberculostatiques, régulièrement poursuivis ou prescrits pendant six semaines.

Entre le 10e et le 25e jour après la fin du Test, des tubages gastriques de contrôle (au minimum 3 TG, un par jour pendant trois jours consécutifs) sont effectués, dont les résultats donnent la signification du test.

3 - Nous avons testé ainsi 306 malades, dont 281 étaient porteurs de lésions répondant strictement aux critères radiologiques

des tuberculoses minimales ou minimisées. Leur expectoration était régulièrement non bacillaire aux examens optiques répétés depuis trois mois au moins.

Sur ces 281 malades testés, 85 ont eu une émission paucibacillaire isolée de courte durée. L'Antigène-Test était donc positif (AT+) dans la proportion de 30,2 % des cas, apportant ainsi la preuve de l'existence d'une activité quiescente au sein d'un tiers de lésions habituellement considérées comme stabilisées.

4 - Nous avons constaté que ce pourcentage des résultats positifs :

a - dépendait de la durée de négativité préalable au test. Plus cette durée est longue, plus le pourcentage des Antigène-Tests positifs est bas.

b - était reproductible d'une année à l'autre sur des groupes différents et successifs de malades.

c - était comparable aux pourcentages des cultures positives sur pièces d'exérèse rapportés par différents auteurs.

5 - La tolérance du test est particulièrement bonne. Nous n'avons vu que quelques rares et minimales incidents immédiatement, ou pendant la durée du test. Cette bonne tolérance n'est que normale en regard des faibles doses et de la courte période d'application du produit employé, chez des malades par ailleurs considérés comme "guéris" aux tests habituels.

6 - L'innocuité du test est complète puisque :

- l'émission bacillaire provoquée est toujours minime : le nombre des BK retrouvés au TG après Test est de 1 bacille par 50 ou 75 champs microscopiques.

- les bacilles émis n'ont jamais donné de cultures positives, sur milieux usuels ou enrichis.

- La durée des émissions paucibacillaires n'était le plus souvent que de 1 à 3 semaines. Rarement elle dépassait 4 à 5 semaines.

D'autre part, avec un recul de douze ans de la méthode, aucune évolution lésionnelle ultérieure directement liée à son application n'a pu être observée.

7 - L'Antigène Méthylique dilué, employé en série courte, fournit donc un excellent moyen d'appréciation de la stabilité actuelle des petites masses caséuses qui n'ont plus d'expression bactériologique évidente. Il permet une thérapeutique mieux justifiée, un pronostic suffisant de l'évolution ultérieure de ces lésions, basé sur des résultats contrôlables.

Son emploi facile, sa parfaite tolérance, son innocuité complète, sa précision, son efficacité, devraient lui permettre une large application en milieu sanatorial, dans les centres de dépistage anti-tuberculeux, ou en médecine du travail.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

M. G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AUTEURS GROUPES : DUMAREST, LE TACON, MAGNIN, FERRIOL, WEILL et coll. -
Les masses caséuses autonomes du poumon. Bull. Soc. Méd. Hauteville, 1952-53.
- 2 - BERNARD (Etienne), KREIS, PRETET et DUCOMET. -
Pronostic des images radiologiques résiduelles après chimiothérapie. Rev. de la Tub. 1957, 6, 581-601.
- 3 - BERNARD (Etienne), KREIS B., RENAULT P. et L.Q SANG. -
Etude bactériologique des pièces pulmonaires prélevées par exérèse chez les tuberculeux traités par les antibacillaires Poumon, 1954, 10, 6, 487-495.
- 4 - BROUET (Georges), HERTZOG P., CHRETIEN J., TOTY L. , MALLET J. et ELMALEH -
Etude préliminaire sur la bactériologie des pièces d'exérèse pour tuberculose pulmonaire. Poumon , 1954, 10, 6, 547-564.
- 5 - BRUN J., DESPIERRES G., KALB J.C. et CHARLEUX P. -
Tuberculose pulmonaire et traumatisme. Rev. de la tub. 1953, 17, 10-11, 1061.
- 6 - CANETTI G. -
Le bacille de Koch dans la lésion tuberculeuse du poumon. Flammarion édit. Paris, 1946.
- 7 - CANETTI G., ISRAEL, HERTZOG, DAUMET et TOTY. -
Le bacille de Koch dans les lésions tuberculeuses traitées par exérèse après chimiothérapie ; une étude de 97 cas. Poumon, 1954, 6, 465-485.

8 - DONOMAE I., IWASAKI, KAIDA et coll.

Résultats cliniques du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'Antigène méthylique associé aux médications antituberculeuses. Poumon et Coeur, 1961, 17, 9/10, 51.

9 - FERENCZY (Gy) et FODOR -

Tuberkulosis, 1957, 10-12, 209.

10 - GRASSET E. -

Variations de la glycémie consécutive à l'injection de tuberculine brute et de P.P.D. Ses relations de spécificité dans le phénomène d'allergie tuberculeuse. Unpublished Working Document WHO, B8/59, 1949.

11 - GRASSET E. et DOSSENA P. -

Variations de la glycémie consécutive à l'injection de tuberculine brute (A.T.Koch) ou purifiée (P.P.D.) chez le cobaye sain et tuberculeux - ses relations avec l'allergie tuberculeuse. Schweiz Med. Wschr. 1949, 79, n° 38, 904-907.

12 - LAPORTE-ASTRIE M. -

Les évacuations tardives des foyers pleins tuberculeux pulmonaires. Thèse Paris 1959.

13 - LESTER W., COLTON R. et KENT G. -

The isolation of mycobacteria in cultures from resected lung specimens. Am. Rev. Resp. Dis. 1962, 85, 847-857.

14 - LOZE A. -

Contribution à l'étude bactériologique des pièces d'exérèse chirurgicale pour tuberculose pulmonaire: 300 cas. Bull. Mém. Soc. Med. de Passy 1958, 44, 213-259.

15 - MARTIN-LALANDE J. -

L'antigène méthylique en série courte (Antigène-test) dans le contrôle bactériologique des tuberculoses minimes. Journ. Med. de l'Orléanais, 1962, 25.

15 bis - MARTIN-LALANDE J. -

Contrôle bactériologique des tuberculoses minimes après antigène-méthylique en série courte (antigène-test). Poumon et Coeur, 1963, 4, 397-407.

- 15 ter - MARTIN-LALANDE J. et NGUYEN-THIEN-TICH Ch. -
Problème bactériologique des foyers caséux minimes
"négativés" avec émissions isolées paucibacillaires sponta-
nées ou provoquées. Place de l'Antigène-Test. Rev. Tub.
et Pneum. 1963, 9-10, 905-924.
- 16 - MARTIN-LALANDE J. et Mme T.K.LO -
Confrontations bactério-cliniques (III) - Valeur pronostique
des raréfactions et négativations bacillaires sous antibioti-
ques. Rev. de la Tub. , 1958, 22, 12, 1110-1126.
- 17 - MARTIN-LALANDE J. et coll. -
Note sur l'effet hyperglycémiant probable chez l'homme de
quelques dérivés du bacille de Koch. Com. à la Soc. Fr.
de la Tub. Février 1964 (à paraître dans Rev. Tub. et
Pneum.).
- 18 - MATTEI Ch. -
Rythme des éliminations bacillaires dans les crachats révé-
lés par la numération des bacilles, et réactions focales au
cours du traitement par SMY de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tub. et Pneum. 1959, 23, 56, 501-512.
- 19 - MEYER A., MONOD O. et coll. -
Résultats des examens bactériologiques des pièces d'exérèse
pour tuberculose pulmonaire. Poumon 1954, 10, 6, 539-546.
- 20 - NEGRE L. -
Traitement de la tuberculose par l'Antigène méthylique seul
ou associé aux antibiotiques. Bases expérimentales. Résultats
Journ. Med. Chir. pratique 1958, I, 291.

Les lipofides dans les bacilles tuberculeux et la tuberculose.
Masson et Cie édit. Paris 1950.

Prévention et traitement spécifiques de la tuberculose par
le BCG et par l'Antigène-méthylique. Masson et Cie édit.
Paris 1956.
- 21 - NEGRE L. et BOQUET -
Le traitement de la tuberculose par l'Antigène méthylique
Masson et Cie, édit. Paris 1932.
- 22 - NEGRE L. et BRETEY J. -
Essai de traitement de la tuberculose expérimentale du
lapin et du cobaye par des ingestions répétées de BCG ou
d'antigène méthylique. Rev. de la Tub. 1956, 20, 732.

23 - NOUVION H. -

Réactions focales provoquées par l'iodure de potassium et essai d'immunisation par l'antigène méthylique dans la tuberculose pulmonaire chronique. Poumon et Coeur 1954, 191.

L'antigène méthylique dans la tuberculose pulmonaire. Rev. de la Tub. 1956, 20, 864.

24 - OUDET P. , DELAGE J., ROEGEL E. BOHNER C. -

Limites du traitement de la tuberculose pulmonaire par les bactériostatiques. Données anatomo-histologiques. Com. XIIIe Cong. Nat. de la Tub. Rev. Tub. et Pneum. 1961, 25, 7-8, 829-850.

25 - SCHRADI A. et BENE -

Contribution à l'étude de l'action de l'antigène méthylique dans le traitement de la tuberculose (à propos de 80 cas) Poumon et Coeur, 1961, 17, 4, 417-430.

26 - SEIBERT F.B. -

The significance of antigen-antibody reactions in tuberculosis J. Infect. Dis. 1956, 99, 76-83.

The interplay of an immune substance with tuberculopoly-saccharide and its antibody in tuberculosis. J. Infect. Dis. 1958, 103, 52-60.

27 - STEENKEN W. Jr. -

The persistence of tubercle Bacilli in caseous lesions in the experimental animal. Am. Rev. Resp. Dis. 1961, 83, 550-554

28 - WAYNE L.G. -

The bacteriology of resected tuberculosis pulmonary lesions Am. Rev. Resp. Dis. , 1960, 82, 370-377.

Les schémas n° 1, 3, 4, 7, 9 et 10 ont été reproduits avec l'aimable autorisation de la Revue de Tuberculose et de Pneumologie (15 ter).

